

**Aminomethylierungsprodukte
aliphatischer Ketone
und ihre Umsetzungen**

Herbert Partenheimer

1960

AMINOMETHYLIERUNGSPRODUKTE ALIPHATISCHER KETONE
UND IHRE UMSETZUNGEN

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Ludwig-Maximilians-Universität

München

vorgelegt

von

Herbert Partenheimer

aus

Königinhof a. Elbe

November 1960



1. Berichterstatter: Prof. Dr. B. Reichert

2. Berichterstatter: Prof. Dr. E. Bamann

Tag der mündlichen Prüfung: 21. Dez. 1960

Die vollkommene Liebe ist die Liebe, die
nicht nur die Liebe ist, sondern die Liebe ist
auch die Liebe, die die Liebe ist, die die Liebe ist
die Liebe ist die Liebe, die die Liebe ist, die die Liebe ist

Die Liebe ist die Liebe, die die Liebe ist, die die Liebe ist

Die Liebe ist die Liebe, die die Liebe ist, die die Liebe ist
die Liebe ist die Liebe, die die Liebe ist, die die Liebe ist
die Liebe ist die Liebe, die die Liebe ist, die die Liebe ist
die Liebe ist die Liebe, die die Liebe ist, die die Liebe ist

Meinen lieben Eltern

Die Liebe ist die Liebe, die die Liebe ist, die die Liebe ist
die Liebe ist die Liebe, die die Liebe ist, die die Liebe ist
die Liebe ist die Liebe, die die Liebe ist, die die Liebe ist
die Liebe ist die Liebe, die die Liebe ist, die die Liebe ist



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555225_0091

Die vorliegende Arbeit wurde im Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München in der Zeit vom Juni 1958 bis Oktober 1960 durchgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer,

Herrn Prof. Dr. B. R e i c h e r t ,
danke ich herzlichst für die vielen Anregungen und das große Interesse, das er meiner Arbeit jederzeit entgegenbrachte.

Herrn Prof. Dr. E. B a m a n n bin ich für sein verständnisvolles Entgegenkommen und die mir stets erwiesene Förderung zu großem Dank verpflichtet.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

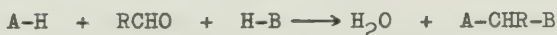
	Seite
I.) <u>Die Mannich-Reaktion</u>	1
1.) Einführung	1
2.) Mechanismus	2
3.) Problemstellung	3
II.) <u>Theoretischer Teil</u>	3
1.) Kondensationen von in der α -Stellung zur Carbonylgruppe verzweigten ali- phatischen Methylketonen	3
2.) Kondensationen von in der β -Stellung zur Carbonylgruppe verzweigten ali- phatischen Methylketonen	10
3.) Kondensationen von in der γ -Stellung zur Carbonylgruppe verzweigten ali- phatischen Methylketonen	11
4.) Kondensationen von geradkettigen, aliphatischen Methylketonen	11
III.) <u>Diskussion der Ergebnisse</u>	13
IV.) <u>Experimenteller Teil</u>	17
V.) <u>Zusammenfassung</u>	27a
VI.) <u>Literaturverzeichnis</u>	28

I.) DIE MANNICH-REAKTION

1.) Einführung :

Eine im Jahre 1912 beobachtete Arzneimittelunverträglichkeit zwischen Salipyrin und Hexamethylentetramin (Lit. 20) veranlaßte C. MANNICH, die Umsetzung von CH-aciden Verbindungen mit Formaldehyd und Aminsalzen eingehend zu studieren. Durch eine fast 50jährige intensive Bearbeitung dieses Gebietes hat sich gezeigt, welche vielfältigen Möglichkeiten zum Aufbau neuer organischer Körperklassen, insbesondere auf dem Gebiet der Alkaloidchemie und der Arzneimittelsynthese, sich ergeben haben.

Die als Mannich-Reaktion in die Literatur eingegangene Aminomethylierung ist eine unsymmetrische Kondensation. Unter Austritt von Wasser vereinigt sich ein elektrophiler Aldehyd mit zwei nucleophilen Partnern: einer CH- oder NH-aciden Verbindung H-A und einem Amin H-B. Der allgemeine Reaktionsverlauf wird geschildert durch folgende Gleichung:



Als elektrophile Komponente ist zumeist Formaldehyd (R = H) verwendet worden. Übersichten über die bisher durchgeführten Reaktionen finden sich in Lit. 4, 28, 29.

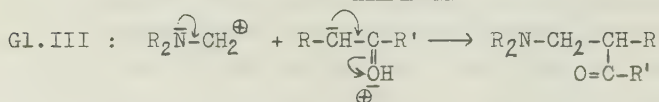
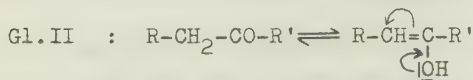
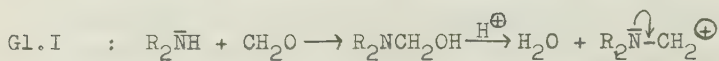
Folgende Verbindungstypen sind in der Mannich-Reaktion als CH-acide Funktion eingesetzt worden:

Ketone, Aldehyde, Phenole, Phenoläther, Thiophenole, Chinone, Mono-, Di- und Tricarbonsäuren sowie deren Ester, Ketocarbonsäuren und deren Ester, Heterocyclen, Nitroverbindungen und Alkine.

Als NH-acide Verbindungen wurden vor allem I m i d e und H y d r a z i d e von Dicarbonsäuren und strukturverwandte Verbindungen in der Mannich-Reaktion eingesetzt.

2.) Mechanismus der Reaktion :

Nach den Arbeiten von E.R.ALEXANDER und E.J.UNDERHILL (Lit. 1), H.HELLMANN und G.OPITZ (Lit. 13) und anderen (Lit. 5, 17, 19, 31,35) ist - zumindest für die Aminomethylierung von Carbonylverbindungen - als Primärschritt die Reaktion zwischen Formaldehyd und Amin zu einem mesomeriestabilisierten Carbonium-Immonium-Kation (Gl. I) anzusehen, welches mit dem Carbeniat-Anion der aciden Komponente (Gl. II) unter Bildung der Mannich-Base reagiert (Gl. III) :



E.R.ALEXANDER und E.J.UNDERHILL (Lit. 1) haben am Beispiel der Athylmalonsäure gezeigt, daß die Mannich-Reaktion kinetisch von 1.Ordnung in Amin, Aldehyd und acider Komponente ist und dem Typ des bimolekularen, elektrophilen Substitutionsmechanismus ($S_E 2$) entspricht. Der Verlauf der Umsetzung ist sehr stark p_H -abhängig. Nach Gleichung I darf der p_H -Wert einerseits nicht zu niedrig liegen, da sonst aus dem Hydrolysegleichgewicht des eingesetzten Aminsalzes zu wenig freies Amin gebildet wird, das mit dem Formaldehyd weiterreagiert. Andererseits benötigt das gebildete N-Oxymethylamin eine bestimmte Säurekonzentration, um in das aminomethylierende Carbonium-Immonium-Kation übergeführt zu werden, welches nur in saurer Lösung beständig ist. Zum dritten verlangt die rasche Einstellung eines Gleichgewichts zwischen Keton und Enol eine Säure-Katalyse. Es ist daher nicht verwunderlich, daß die optimalen Bedingungen für eine Mannich-Reaktion an einen eng begrenzten p_H -Bereich gebunden sind, der von der CH-Acidität bzw. der Basizität

der nucleophilen Reaktionspartner abhängt. Nach S.V. LIEBERMANN und E.C.WAGNER (Lit. 19) ist ein Säurezusatz zu den Reaktionspartnern umso niedriger zu bemessen, je stärker die eingesetzte Base und je acider die CH-acide Komponente ist.

3.) Problemstellung :

In der vorliegenden Arbeit soll das unterschiedliche Verhalten von geradkettigen gegenüber verzweigten, nicht cyclischen ⁺), aliphatischen Methylketonen in der Mannich-Reaktion dargelegt werden. Die gewonnenen Mannichbasen stellen wertvolle Ausgangssubstanzen für die Synthese pharmakologisch interessanter Verbindungen dar ⁺⁺).

II.) THEORETISCHER TEIL

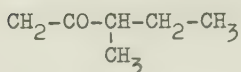
1.) Kondensationen von in der α -Stellung zur Carbonylgruppe verzweigten aliphatischen Methylketonen.

Von aliphatischen Methylketonen mit in Nachbarstellung zur Carbonylgruppe tertiärem Wasserstoff ist bisher lediglich Methylisopropylketon aminomethyliert worden ⁺) (Lit. 16) .

⁺) Methylcycloalkylketone bieten wegen der zum Teil erheblichen Ringspannung, welche sich auf die CH-Acidität auswirkt, keine nähere Vergleichsmöglichkeit.

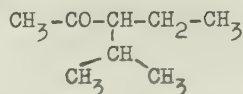
⁺⁺) Manche Mannich-Basen sind selbst bereits als Arzneimittel eingesetzt worden, so z.B. die von E.PROFFT (Lit.27) synthetisierten "Falicaine [®] ", oder das "Camoquin [®] " der Fa. Parke Davis. Ferner sind Mannich-Basen Ausgangsstoffe für die Synthese der bekannten Lokalanästhetika Larocain [®] und Tutocain [®] .

Im Folgenden ist die Mannich-Reaktion mit den Ketonen (I,II,III,IV) einer eingehenden Prüfung unterzogen worden.



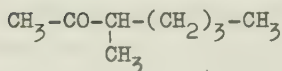
I

3-Methylpentanon-2



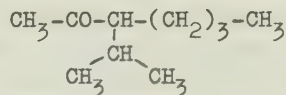
II

3-Isopropylpentanon-2



III

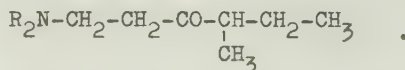
3-Methylheptanon-2



IV

3-Isopropylheptanon-2

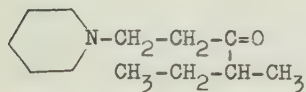
Bei einer Kondensation der Ketone (I-IV) mit Paraform und sekundären aliphatischen Aminsälen kann, wie ein Blick auf die Formel z.B. des 3-Methylpentanon-2 (I) zeigt, die Kondensation entweder an der Methylgruppe, oder aber an dem Kohlenstoffatom ansetzen, das die Verzweigung trägt. Gegebenenfalls wäre auch die Möglichkeit zu erwägen, daß die Aminomethylierung zu beiden Seiten der Carbonylgruppe erfolgt und zur Bildung einer doppelten Mannich-Base führt. Wie die Untersuchungen gezeigt haben, besitzen die Kondensationsprodukte (hier am Beispiel des 3-Methylpentanon-2) die allgemeine Formel



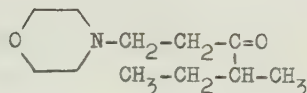
Hierfür spricht die Tatsache, daß die Ketobasen keine positive Jodoform-Reaktion geben. An Aminen wurden Piperidin, Morpholin und Dimethylamin verwendet. Als Lösungsmittel hat sich Isopropanol am geeignetsten erwiesen. Die Ausbeuten liegen im allgemeinen bei 70 bis 80 % reiner Base. Die Basen stellen im Vakuum unzersetzt destillierbare, wasserhelle, mit Wasser nicht

mischbare Flüssigkeiten von aminartigem Geruch dar.

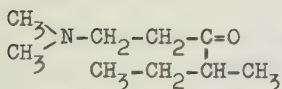
Es konnten folgende Aminomethylierungsprodukte erhalten werden:



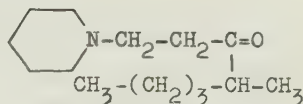
V



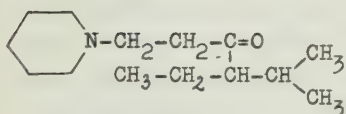
VI



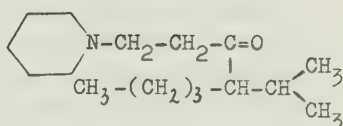
VII



VIII



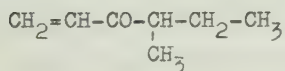
IX



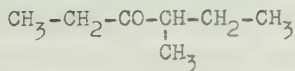
X

Die Orientierung der Mannich-Reaktion ist also ebenso gerichtet wie beim Methylisopropylketon, welches ebenfalls in der Methylgruppe substituiert wird (Lit.16).

Für die aus 3-Methylpentanon-2 (I) erhaltenen Aminoketone konnte ein weiterer Strukturbeweis geliefert werden, dessen Ergebnis die Brauchbarkeit der Jodoform-Reaktion zur Strukturaufklärung von Keto-Mannich-Basen unter Beweis stellt. Mit Dimethylsulfat wurde die Mannich-Base (VII) quaternisiert und nach HOFMANN abgebaut. Die katalytische Hydrierung des hierbei erhaltenen α - β -ungesättigten Ketons (XI) lieferte das bereits



XI

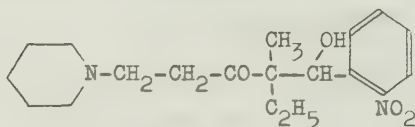


XII

bekannte Äthyl-sec.butylketon (XII) (Lit. 25). Zur Identifizierung wurde letzteres auch durch Grignardierung von Propionaldehyd mit sec.Butylmagnesiumbromid und durch darauffolgende Chromsaureoxydation des entstandenen Alkohols dargestellt. Die Dinitrophenylhydrazone sowohl des einen - durch Abbau - als auch des anderen - durch Synthese - gewonnenen Ketons zeigten den in der Literatur (Lit. 15) beschriebenen Schmelzpunkt und ergaben im Mischschmelzpunkt keine Depression.

Das Methosulfat der Base (VII) läßt sich in konzentriert wäßriger Lösung durch freies Piperidin glatt in die Base (V) überführen. Damit ist der gleiche Strukturbeweis auch für die aus salzsaurem Piperidin, Paraformaldehyd und 3-Methylpentanon-2 (I) zugängliche Mannich-Base (V) gegeben. Die durch Umaminierung erhaltene Base stimmt in ihrem Siedepunkt und den Schmelzpunkten des Hydrochlorids und Pikrates mit dem durch direkte Mannich-Reaktion erhaltenen Amino-keton überein. Die Mischschmelzpunkte ergeben keine Depression.

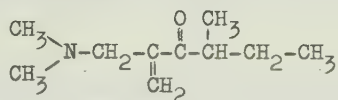
Mit o-Nitrobenzaldehyd liefert die Base (V) ein Kondensationsprodukt der Formel (XIII).



XIII

Der Aldehyd tritt hierbei nicht, wie in analogen Fällen aus der Literatur bekannt (Lit. 23), unter Wasseraustritt in die basisch substituierte Methylengruppe ein, sondern lagert sich alldolartig an den tertiären Kohlenstoff der verzweigten Alkylkette an. Diese Struktur läßt sich aus den Verbrennungsdaten und aus dem Unvermögen der Substanz, in der Trockenpistole Wasser abzugeben, folgern.

Durch Erhöhung des Formaldehydzusatzes bei der Mannich-Reaktion konnte eine zusätzliche Addition von Formaldehyd an die Mannich-Base (VII) beobachtet werden. Bei verlängertem Kochen unter Rückfluß und nach Zugabe der doppelten stöchiometrischen Menge an Paraform wurde neben dem normalen Aminomethylierungsprodukt (VII) das basisch substituierte Vinylketon (XIV) erhalten.



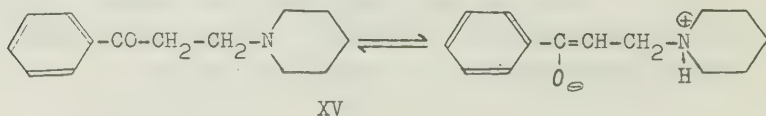
XIV

Die Vinylverbindung konnte durch fraktionierte Destillation im Wasserstrahlvakuum von der normalen Mannich-Base abgetrennt werden, da ihr Siedepunkt um etwa 40° höher liegt. Die Struktur ergibt sich einerseits aus den Verbrennungsdaten und andererseits aus der Tatsache, daß die Vinylbase Bromwasser und Kaliumpermanganatlösung entfärbt - ein Verhalten, welches gesättigte Mannich-Basen nicht zeigen. Mit der angenommenen Struktur steht übrigens auch in Einklang, daß sich die Base (XIV) katalytisch nicht hydrieren läßt. In der Literatur sind ähnliche Fälle beschrieben (Lit. 23, dort weitere Literatur), bei welchen Substanzen mit der Gruppierung $\text{R}-\text{C}(=\text{CH}_2)-\text{R}'$ sich der katalytischen Hydrierung nicht zugänglich erwiesen.

Das Auftreten einer höher siedenden Fraktion in geringer Ausbeute bei der Aufarbeitung der Base (V) spricht auch hier für eine derartige Kondensation. Wegen der geringen anfallenden Menge ist diese Fraktion jedoch nicht weiter untersucht worden. Bromwasser und Kaliumpermanganatlösung wurden jedoch entfärbt.

Ein weiterer Strukturbeweis für die Mannich-Base (V) konnte durch ihre Grignardierung mit Phenylmagnesiumbromid erbracht werden. Man gelangt auf diesem Wege zur Verbindung (XVI), welche auf anderem Wege bereits dargestellt wurde (Lit. 8). Der Schmelzpunkt des Hydrochlorids und der freien Base stimmt mit dem in der Literatur angegebenen überein. Die oben durchgeführte Synthese ergibt das Produkt (XVI) in besserer Ausbeute.

Nach Befunden von E.E.TURNER (Lit. 33) ergeben Grignardierungen von basisch substituierten Ketonen nur schlechte Ausbeuten. Diese Tatsache erklärt E.E.TURNER mit einer Enol-Stabilisierung durch den basischen Rest und damit der Bildung eines aktiven Wasserstoffs. Durch Ersatz des aktiven Wasserstoffs durch den X-Mg-Rest des Grignard-Reagens' in einer Zerewittinoff-Reaktion wird das Aminoketon in der Enolat-Form blockiert und ist auch mit einem Überschuß an Grignard-Reagens nicht zur Reaktion zu bringen. Besteht für die enolische Doppelbindung die Möglichkeit mit einem Phenylrest in Konjugation zu treten, so kann die Enolisierung noch leichter erfolgen. J.J.DENTON und Mitarbeiter (Lit. 8) gingen von der Verbindung (XV) aus und setzten diese mit sec.-Butylmagnesiumbromid um.

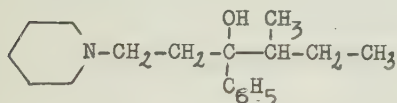


Hierbei entweicht tatsächlich eine beträchtliche Menge n-Butan, welches aus der Zerewittinoff-Reaktion stammt.

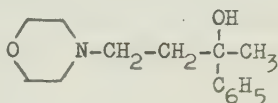
Die verbesserten Ausbeuten bei dem in der vorliegenden Arbeit eingeschlagenen Wege lassen sich durch das Fehlen eines Phenylrestes in der Mannich-Base er-

klären, der mit der enolischen Doppelbindung in Resonanz treten könnte.

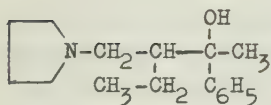
Um die Einflüsse einerseits der Struktur der aliphatischen Kette und andererseits der verwendeten Aminkomponente auf die pharmakologische Wirksamkeit zu studieren, sind weiterhin folgende Verbindungen durch Grignardierung aliphatischer Keto-Mannich-Basen mit Phenylmagnesiumbromid hergestellt worden:



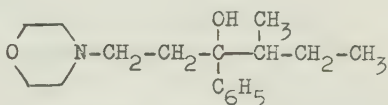
XVI



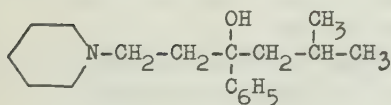
XVII



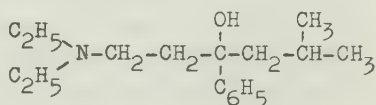
XVIII



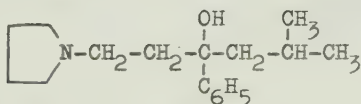
XIX



XX

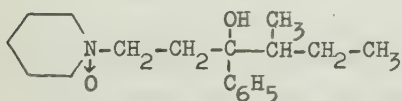


XXI

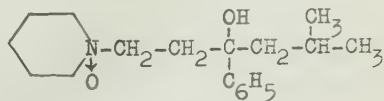


XXII

Aus den gleichen Gründen wurden von den Basen (XVI) und (XX) auch die N-Oxyde (XXIII) und (XXIV) hergestellt.



XXIII

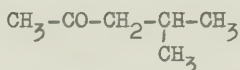


XXIV

Die Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen liegen noch nicht vollständig vor.

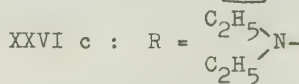
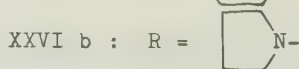
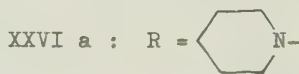
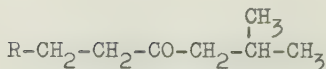
2.) Kondensationen von in der β -Stellung zur Carbonylgruppe verzweigten aliphatischen Methylketonen.

Über Aminomethylierungsreaktionen von in β -Stellung zur Carbonylgruppe verzweigten Ketonen liegen bisher kaum Untersuchungen vor. Das einzige untersuchte Keton dieser Struktur ist das M e t h y l i s o b u t y l - k e t o n (XXV). A.M.DOWNES und Mitarbeiter (Lit. 10)



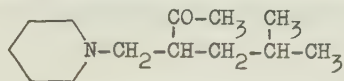
XXV

haben Morpholin-Hydrochlorid mit diesem Keton der Mannich-Reaktion unterworfen, R.JAQUIER und S.BOYER (Lit. 16) stellten die entsprechende Dimethylamin-Base her. In beiden Fällen trat der Aminomethylrest in die Methylgruppe des Ketons ein. Auch die in eigenen Versuchen hergestellten Mannich-Basen des Methylisobutylketons mit salzsaurem Piperidin (XXVI a), Pyrrolidin (XXVI b) und Diäthylamin (XXVI c) zeigten die analoge Struktur, was durch den negativen Ausfall der Jodoform-Reaktion bewiesen werden konnte.



3.) Kondensationen von in der γ -Stellung zur Carbonylgruppe verzweigten aliphatischen Methylketonen.

Legt man die Alkylsubstitution in einem aliphatischen Methylketon in die γ -Stellung zur Carbonylgruppe, so gelangt man durch Mannich-Reaktion zu Produkten analog folgender Formel (XXVII) :



XXVII

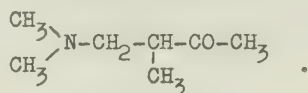
Die Verbindung (XXVII) wurde in geringer Ausbeute durch Mannich-Reaktion von Methylisoamylketon mit Piperidinhydrochlorid und Paraform erhalten. Sie liefert eine positive Jodoform-Reaktion. Es tritt hier also eine Umkehr in der Orientierung der Mannich-Reaktion gegenüber den bisher besprochenen Ketonen auf.

4.) Kondensationen von geradkettigen, aliphatischen Methylketonen.

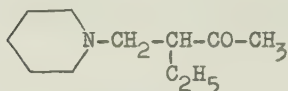
Geradkettige Homologe des Acetons sind bereits sehr vielfältig in der Mannich-Reaktion eingesetzt worden. Methyläthylketon wurde mit Dimethylamin (Lit. 22) und Piperidin (Lit. 6) kondensiert, Methylpropylketon mit Dimethylamin (Lit. 22). J.MATT und E.P.GUNTHER (Lit. 24) setzten höhere Methylketone wie Methylheptyl-, -nonyl-, -undecyl- und -pentadecylketon mit Dimethylamin und Formaldehyd um. Die Kondensation zur Mannich-Base fand jedesmal an der Methylengruppe statt.

Eine einzige Ausnahme findet sich in der Arbeit von C.MANNICH und W.HOF (Lit. 22). Mit Methyläthylketon, Formaldehyd und Dimethylamin, jedoch nicht mit Piperidin,

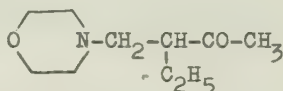
soll eine Kondensation teils in der Methyl-, teils in der Methylengruppe stattgefunden haben. Die Isomeren wurden durch fraktionierte Vakuumdestillation getrennt. Im Gegensatz dazu gibt H.M.E.CARDWELL an (Lit. 6), aus Dimethylamin und Methyläthylketon nur ein einfach aminomethyliertes Produkt erhalten zu haben. Dieses Ergebnis resultierte auch aus eigenen Versuchen; die erhaltene Verbindung ist identisch mit dem von C.MANNICH und W.HOF als Hauptprodukt angegebenen Aminoketon



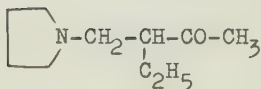
Es hat sich ferner gezeigt, daß Methylpropyl- und -n-amylketon auch mit Piperidin, Morpholin und Pyrrolidin unter Zwischenschaltung von Formaldehyd als elektrophile Partner nur an der Methylengruppe aminomethyliert werden. Die erhaltenen Verbindungen (XXVIII bis XXXI) geben eine positive Jodoform-Reaktion.



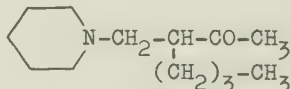
XXVIII



XXIX



XXX



XXXI

III.) DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Die Ergebnisse dieser Arbeit dienen dazu, einen Beitrag über die orientierenden Faktoren in der Mannich-Reaktion zu liefern. Ähnliche Versuche sind bereits unternommen worden (Lit. 16). Sie haben jedoch lediglich eine Übereinstimmung in der Orientierung der Mannich-Reaktion mit einer Säure- bzw. Basen-katalysierten Benzaldehydkondensation nach CLAISEN und SCHMIDT zeigen können.

In Übereinstimmung mit allen früheren Ergebnissen (Zusammenstellung Lit. 16) hat sich auch in der vorliegenden Arbeit gezeigt, daß

die Richtung der Aminomethylierung niemals von der verwendeten Aminkomponente abhängt.

Vergleicht man die Molekülradien und die Dissoziationskonstanten der verwendeten Amine (Lit. 3), so stellt man untereinander keine großen Abweichungen fest. Es ist also nicht weiter verwunderlich, daß die Orientierung einer Aminomethylierung vom verwendeten Amin unabhängig ist. Den orientierenden Faktor stellt lediglich das Keton dar.

Geht man vom Mechanismus der Mannich-Reaktion (Seite 1) aus, so ist leicht einzusehen, daß dasjenige C-Atom des Ketons, welches bevorzugt das Carbeniat-Anion bildet, die Kondensation auf sich lenken wird. Die Ausbildung eines Carbeniat-Anions wird beeinflußt durch die verschiedenen Substituenten-Effekte, - hier der Alkylsubstituenten.

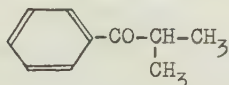
Am auffallendsten ist der elektronenabgebende induktive Effekt (+I) der Alkylgruppen (Lit. 2a, S. 19), welcher die Elektronendichte am Carbeniatanion erhöht, sodaß durch diesen Effekt die Kondensationen bei linear gebauten Methylketonen in die Methylengruppe gelenkt

werden. Unterstützt wird diese Bevorzugung des Kohlenstoff-
atoms der Methylengruppe durch eine hyperkonjugative
Stabilisierung der enolischen Doppelbindung. Die Bromie-
rung von geradkettigen Ketonen, welche jedoch nach
einem S_E1 - Mechanismus verläuft (Lit. 7), zeigt deut-
lich, daß die Enolisierung in der Hauptsache in Richtung
der Methylengruppe stattfindet. Da die Mannich-Reaktion
nach einem S_E2 - Mechanismus abläuft, reagieren nur die
Stellen höherer Elektronendichte, was ausschließlich zu
einer Substitution der Methylengruppe führt.

Verwendet man statt geradkettiger verzweigte Keto-
ne, so bietet sich folgendes Bild: Durch den zusätz-
lichen Alkylgruppeneinfluß in α -Stellung zur Carbonyl-
gruppe sollte einerseits die Elektronendichte an der
Methylengruppe erhöht werden, darüberhinaus kann die
Lage der enolischen Doppelbindung durch einen zusätz-
lichen Hyperkonjugationseffekt in dieser Richtung stabi-
lisiert werden. Daß dies tatsächlich der Fall ist, zeigen
die Ergebnisse H.M.E. CARDWELLS an der Bromierung von
verzweigten Ketonen (Lit. 7). Trotzdem tritt in der
Mannich-Reaktion der Aminomethylrest in die weit weniger
"begünstigte" Methylgruppe ein. Eine erschwerte Ablösung
des tertiär gebundenen Wasserstoffs am Methylenkohlen-
stoff als Proton kann nicht der Grund sein, denn selbst
lange Alkylketten, wie sie in den Ketonen von J.MATT
und E.P.GUNTHER verwendet wurden (Lit. 24) und die min-
destens die gleichen +I -Effekte ausüben wie zwei Methyl-
gruppen im Falle des Methylisopropylketons, dirigieren
den Aminomethylrest in die Methylengruppe. An Kalotten-
modellen nach STUART und BRIEGLEB läßt sich nun zeigen,
daß die Alkylsubstituenten der Verzweigung einen wenig-
stens behindernden Einfluß auf die Annäherung des Carbö-
nium-Immonium-Kations bzw. die Ausbildung des Übergangs-
zustandes ausüben. Dieser Einfluß ist auch dann noch
deutlich zu erkennen, wenn sich der Alkylrest in β -Stellung z

Carbonylgruppe befindet. Erst aus der γ -Stellung kann der Alkylsubstituent keinen hemmenden Einfluß mehr geltend machen, was die Ergebnisse dieser Arbeit vollauf erklärt.

Mit diesen Betrachtungen in Ubereinstimmung steht die Tatsache, daß das Keton



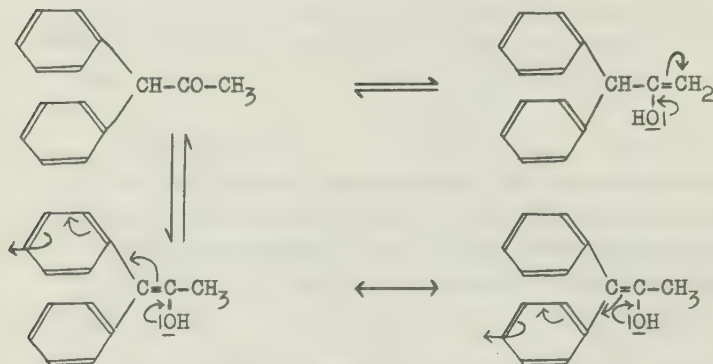
zwar noch aminomethyliert werden kann, jedoch nur in schlechter Ausbeute und unter Anwendung von verschärften Reaktionsbedingungen (Lit. 32). Das unsubstituierte Acetophenon reagiert dagegen ganz glatt und in hoher Ausbeute (Lit. 11).

Weitere anschauliche Beispiele ergeben sich durch Einbeziehen aromatischer substituierter Methylketone in obige Betrachtungen: Unter dem elektronenanziehenden induktiven Einfluß des Phenylrestes werden die Wasserstoffatome der Methylengruppe des Phenylacetons stärker acidifiziert als diejenigen der Methylgruppe, welche allein unter dem Einfluß der Carbonylgruppe stehen. Allerdings wird durch den zusätzlichen negativen mesomeren Effekt des Phenylrestes das für die Aminomethylierung benötigte einsame Elektronenpaar des Carbeniat-Anions teilweise mit in Anspruch genommen:



Die Steigerung der Acidität in der Methylengruppe überwiegt jedoch in ihrer Auswirkung den mesomeren Effekt, sodaß die Aminomethylierung gegen die Methylengruppe gerichtet ist (Lit. 34).

Geht man zum 1,1-Diphenylaceton über, so wird die Kondensation unter dem doppelten Mesomerieeinfluß zweier Phenylreste in die Methylgruppe verschoben (Lit. 18). Die beiden Phenylreste beanspruchen das freie Elektronenpaar so weitgehend, daß es als nucleophiles Zentrum für den elektrophilen Angriff des aminomethylierenden Agens' nicht mehr in ausreichendem Maße zur Verfügung steht:



Dieser Mesomerieeinfluß kann jedoch nicht allein für die Umorientierung der Mannichreaktion verantwortlich sein. Ersetzt man nämlich einen Phenyl-Rest des 1,1-Diphenylacetons durch einen Alkyl-Substituenten, so wird ebenfalls die Methylgruppe aminomethyliert (Lit. 30), obwohl der elektronenabstoßende Alkylrest das benötigte Elektronenpaar noch stärker für die Aminomethylierung zur Verfügung stellen sollte, als dies im Phenylaceton bereits der Fall ist.

Auch diese Ergebnisse schalten eine Minderung der CH-Acidität als orientierenden Einfluß eines Alkylsubstituenten aus und verlangen eine sterische Behinderung für ihre Erklärung.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß acide Wasserstoffatome in aliphatischen Ketonen in folgender Reihenfolge durch den Aminomethylrest ersetzt werden: Sekundäre sind bevorzugt vor den primären, jedoch nur, wenn sie nicht durch einen Alkylrest am Nachbaratom behindert sind. Tertiäre reagieren, wenn überhaupt, nur sehr schlecht.

IV.) EXPERIMENTELLER TEIL

Salzsaures Salz des 1-(N-Piperidino)-4-methylhexanon-3 (V)

10,0 g 3-Methylpentanon-2 werden nach Zusatz von 12,15 g salzsaurem Piperidin und 3,5 g Paraform sowie 4 ml Isopropanol eine halbe Stunde unter Rückfluß erhitzt. Das Aminomethylierungsprodukt kristallisiert nach dem Erkalten aus. Der Schmelzpunkt des salzsauren, aus Methanol unter Zusatz von Aceton (1:1) umkristallisierten Salzes liegt bei 168°. - Mit Hilfe von 50 %iger Kalilauge läßt sich die Base in Freiheit setzen. Ihr Siedepunkt liegt unter 12 mm bei 121°. Die Ausbeute an reiner, destillierter Base beträgt etwa 80 %.

$C_{12}H_{24}NOCl$: Ber.: C 61,70 H 10,35 N 6,03 Cl 15,18
Gef.: C 61,02 H 10,47 N 6,17 Cl 15,08

Salzsaures Salz des 1-(N-Morpholino)-4-methylhexanon-3 (VI)

Die Darstellung des Aminomethylierungsproduktes (VI) kann in gleicher Weise, wie vorstehend beschrieben, aus 3-Methylpentanon-2, Paraform und Morpholin-Hydrochlorid erfolgen. Man erhält das salzsaure Salz der Morpholin-Base in Blättchen, die bei 156° schmelzen. Der Kochpunkt der freien Base unter 11 mm liegt bei 130°.

$C_{11}H_{22}NO_2Cl$: Ber.: Cl 15,05 Gef.: Cl 14,92

1-Dimethylamino-4-methylhexanon-3 (VII)

10,0 g 3-Methylpentanon-2 werden mit 8,2 g salzsaurem Dimethylamin, 7,0 g Paraform und 4 ml Isopropanol 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten setzt man die basischen Reaktionsprodukte mit 50 %iger Kalilauge in Freiheit, extrahiert mit Äther und fraktioniert sorgfältig im Vakuum. Bei 82°/14 mm geht in einer Ausbeute

von 65 % die normale Mannich-Base (VII) über. Die höhersiedende Vinylbase (XIV) ist auf Seite 21 beschrieben.

$C_9H_{19}NO$: Ber.: N 8,91 Gef.: N 8,85

Das in zitronengelben Nadeln anfallende Pikrat der Base schmilzt bei 119° :

$C_{15}H_{22}N_4O_8$: Ber.: C 46,50 H 5,74 N 14,50
Gef.: C 47,07 H 5,64 N 14,31

Salzsaures Salz des 1-(N-Piperidino)-4-methyloctanon-3 (VIII)

In gleicher Weise wie unter (V) beschrieben (Seite 17) kann die Umsetzung des 3-Methylheptanon-2 mit salzsaurem Piperidin und Paraform unter Zusatz von Isopropanol durchgeführt werden. Beim Erkalten kristallisiert das Produkt in Blättchen aus, die nach Umlösen aus Aceton bei 138° bis 140° schmelzen.

$C_{14}H_{28}NOCl$: Ber.: N 5,35 Gef.: N 5,02

Der Siedepunkt der freien Base liegt bei $117-118^{\circ}$ unter 13 mm Druck.

Salzsaures Salz des 1-(N-Piperidino)-4-äthyl-5-methylhexanon-3 (IX)

Erhitzt man 13,0 g 3-Isopropylpentanon-2 mit 3,5 g Paraform und 12,0 g salzsaurem Piperidin nach Zusatz von 4 ml Isopropanol, so tritt nach 10 Minuten eine lebhafte Reaktion ein. Zur Vervollständigung der Reaktion wird noch eine halbe Stunde erhitzt. Nach dem Erkalten kristallisiert das salzsaure Salz der Keto-Base aus. Es erscheint nach dem Umlösen aus Aceton in Blättchen, welche bei 145° schmelzen. Die freie Base siedet bei $142^{\circ}/15$ mm.

$C_{14}H_{28}NOCl$: Ber.: Cl 13,57 Gef.: Cl 13,40

Salzsaures Salz des 1-(N-Piperidino)-4-isopropyl-octanon-3 (X)

15,6 g 3 Isopropylheptanon-2, 12,0 g salzsaures Piperidin und 3,5 g Paraform werden nach Zusatz von 4 ml Isopropanol eine halbe Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten erhält man farblose Blättchen, die, aus Aceton umgelöst, bei 164° schmelzen. Die freie Base siedet im Vakuum unter 14 mm bei 154° .

$C_{16}H_{32}NOCl$: Ber.: C 66,28 H 11,12 Cl 12,22
Gef.: C 66,21 H 10,85 Cl 12,39

Abbau der Base (VII) zu sec. Butylvinylketon (XI)

15,7 g 1-Dimethylamino-4-methylhexanon-3 (VII) wurden in 60 ml Ather gelöst und mit 20,0 g Dimethylsulfat in 20 ml Ather versetzt. Das Dimethylsulfat wurde unter Rühren und so langsam zugegeben, daß die Temperatur nicht über 30° stieg. Das Methosulfat schied sich zunächst ölig ab, erstarrte aber bald zu einer äußerst hygroskopischen Masse. Es wurde deshalb in der gleichen Menge Wasser gelöst und in dieser Form zu den weiteren Reaktionen verwendet.

0,05 Mol der oben beschriebenen 50 %igen Lösung des Methosulfates wurden in einer gesättigten Kaliumcarbonatlösung mit Wasserdampf destilliert. Es ging ein nicht wasserlösliches, stechend riechendes und stark augenreizendes Öl über, welches aus dem mit verdünnter Salzsaure angesäuerten Destillat mit Petroläther ausgeschüttelt wurde. Der nach dem Abdestillieren des Petroläthers hinterbleibende Rückstand stellte ein gelbliches Öl dar, das Bromwasser und Kaliumpermanganatlösung sofort entfärbte. Der Siedepunkt ließ sich wegen einer kontinuierlich fortschreitenden Zersetzung während der Destillation, welche wohl auf die resinophore Gruppierung $CH_2=CH-CO-$ zurückzuführen ist, nicht genau bestimmen. Er liegt etwa bei $170 - 180^{\circ}$ bei 725 mm.

Dinitrophenylhydrazon: Smp. 161-162° (Zersetzung, Gasentwicklg.)

$C_{13}H_{16}N_4O_4$: Ber.: C 53,40 H 5,51 N 19,12
Gef.: C 52,90 H 5,82 N 18,92

Die katalytische H y d r i e r u n g des sec. Butyl-
vinylketons wurde mit Palladium/Tierkohle als Katalysa-
tor durchgeführt. Die Wasserstoffaufnahme betrug ein Mol H_2 .
Nach Abfiltrieren des Katalysators fällt durch Zugabe
von 2,4-Dinitrophenylhydrazin in salzsaurer Lösung das
Dinitrophenylhydrazons des gesättigten Ketons in Kristal-
len vom Schmelzpunkt 74-75° (Nach Lit. 15: Smp. = 78°) an.

Umaminierung des 1-Dimethylamino-4-methylhexanon-3 (VII)
zu 1-(N-Piperidino)-4-methylhexanon-3 (V)

0,05 Mol des oben beschriebenen 1-Dimethylamino-
4-methylhexanon-3-methosulfates (unter XI) werden mit
4,2 g Piperidin versetzt. Unter leichter Erwärmung schei-
det sich bald ein helles Öl ab, welches in nahezu quanti-
tativer Ausbeute bei 125°/15 mm übergeht. Es ist mit der
auf Seite 17 beschriebenen Base (V) identisch.

Salzsaures Salz des 1-(N-Piperidino)-4-methyl-
(1'-hydroxy-o-nitrobenzyl)-hexanon-3 (XIII)

19,7 g der Base (V) werden mit 15,1 g o-Nitrobenz-
aldehyd bei 40° gemischt und bei dieser Temperatur 5 - 6
Tage stehen gelassen. Nach Aufnehmen in 50 ml Äther
wird vom ungelösten Harz abfiltriert und die ätherische
Lösung in kleinen Anteilen mit 2 n Salzsäure fraktio-
niert ausgeschüttelt. Innerhalb von 3 - 4 Tagen kristal-
lisiert das salzsaure Salz der Base (XIII) in feinen
Nadelchen aus. Nach dem Umlösen aus Alkohol schmilzt
die Substanz bei 171-172°.

$C_{19}H_{22}N_2O_4Cl$: Ber.: C 59,20 H 7,57 N 7,27 Cl 9,21
Gef.: C 58,65 H 7,62 N 7,14 Cl 9,16

1-Dimethylamino-2-methylen-4-methylhexanon-3 (XIV)

Als höher siedende zweite Fraktion läßt sich die Base (XIV) aus den Aminomethylierungsprodukten des 3-Methylpentanon-2 mit Dimethylaminhydrochlorid und Paraform (s.VII) erhalten. Sie geht bei 125° unter 14 mm über. Im Gegensatz zur ersten Fraktion (Base VII) färbt sich die destillierte Base sehr rasch an der Luft gelb, eine Eigenschaft, die auf das Vorhandensein der resinophoren Vinylketongruppierung zurückzuführen sein dürfte. Das aus alkoholischer Lösung erhältliche Pikrat schmilzt bei $155-156^{\circ}$; es bildet orangerote Kristalle.

$C_{16}H_{22}N_4O_8$: Ber.: C 48,25 H 5,56 N 14,07
Gef.: C 48,51 H 5,54 N 14,03
Gef.: C 48,21 H 5,53 N 14,16

Salzsaures Salz des 1-(N-Piperidino)-3-phenyl-4-methylhexanol-3 (XVI)

In ein halbes Mol Phenylmagnesiumbromid-Atherat, gelöst in Benzol, tropft man bei -18° unter Rühren langsam ein viertel Mol der frisch destillierten Base (V), welche in der gleichen Menge Benzol gelöst ist, ein. Man läßt unter Rühren langsam auf Zimmertemperatur erwärmen und erhitzt dann noch unter Rückfluß eine halbe Stunde lang. Nach Abkühlen auf 0° wird der Ansatz in ein intensiv gerührtes Gemisch aus gleichen Teilen fein zerstoßenem Eis und Ammoniumchlorid eingebracht. Die abgetrennte organische Phase wird bis zur neutralen Reaktion mit etwa 5%iger Salzsäure und dann noch drei mal mit je 20 ml Wasser extrahiert. Aus der wäßrigen Lösung wird die Alkoholbase mit Lauge in Freiheit gesetzt, die man in Äther aufnimmt und durch Extrahieren mit 30%iger Salzsäure in das Hydrochlorid überführt. Aus dieser konzentrierten Lösung erhält man das salzsaure Salz in feinen Nadelchen, welche nach dem Umkristallisieren aus Methanol/Aceton (1:5) bei $207,5^{\circ}$ schmelzen. Die Ausbeute beträgt 10,7 %.

$C_{18}H_{30}NOCl$: Ber.: C 69,30 H 9,71 N 4,49 Cl 11,38
Gef.: C 68,97 H 9,52 N 4,33 Cl 11,47

Die Substanz wurde bereits auf anderem Wege von
J.J.DENTON und Mitarbeitern erhalten.(Lit. 8)

Salzsaures Salz des 1-(N-Morpholino)-3-phenylbutanol-3 (XVII)

15,7 g Morpholinobutanon (Lit. 12) wurden bei 20°
in 0,15 Mol Phenylmagnesiumbromidlösung in Äther ein-
getropft. Durch Zersetzen mit Eis-Ammoniumchloridmischung
und Extrahieren der ätherischen Phase mit konzentrierter
Salzsaure erhält man das Hydrochlorid der Carbinolbase (XVII)
in einer Ausbeute von etwa 30 %. Schmelzpunkt: 194° (Z).

$C_{14}H_{22}NO_2Cl$: Ber.: Cl 13,04 Gef.: Cl 13,05

Die Verbindung wurde bereits auf anderem Wege von
J.J.DENTON und Mitarbeitern erhalten (Lit. 9).

Salzsaures Salz des 2-Phenyl-3-pyrrolidinomethyl-
pentanol-2 (XVIII)

10,0 g 3-Pyrrolidinomethylpentanon-2 (XXX), frisch
destilliert, wurden in etwa der gleichen Menge Tetra-
hydrofuran gelöst und in ein halbes Mol Phenylmagnesium-
bromid-Ätherat in Tetrahydrofuran in der Siedehitze und
unter Rühren eingetropft. Nach Zersetzen in Eis wurde
die organische Phase mit 15 %iger Salzsaure ausgezogen,
die untere Schicht auf dem Wasserbad eingedunstet, mit
Aceton angerieben und zur Kristallisation beiseite ge-
stellt. Das salzsaure Salz der Carbinolbase (XVIII)
kristallisierte in geringer Menge aus. Nach Umlösen aus
Aceton mit wenig Methanol lag der Schmelzpunkt bei 174°.

$C_{16}H_{26}NOCl$: Ber.: Cl 12,50 Gef.: Cl 12,28

Salzsaures Salz des 1-(N-Morpholino)-3-phenyl-4-methylhexanol-3 (XIX)

Nach der unter (XVI) auf Seite 21 beschriebenen Methode wurde in geringer Ausbeute das Hydrochlorid (XIX) aus 1-(N-Morpholino)-4-methylhexanon-3 (VI) durch Grignardieren mit Phenylmagnesiumbromid erhalten. Der Schmelzpunkt der Verbindung liegt nach dem Umlösen aus Methanol/Aceton (1:5) bei 223-224°(Z).

$C_{17}H_{28}NO_2Cl$: Ber.: Cl 11,30 Gef.: Cl 11,21

Salzsaures Salz des 1-(N-Piperidino)-3-phenyl-5-methylhexanol-3 (XX)

Durch Grignardieren von 62,0 g 1-(N-Piperidino)-5-methylhexanon-3 (XXVI a) mit einem Mol Phenylmagnesiumbromid bei -18° erhält man das Hydrochlorid in etwa 40 %iger Ausbeute. Das in Wasser wenig lösliche salzsaure Salz schmilzt bei 227°, die freie Base bei 58-59°(Äther).

$C_{18}H_{30}NOCl$: Ber.: Cl 11,38 Gef.: Cl 11,41

Salzsaures Salz des 1-Diäthylamino-3-phenyl-5-methylhexanol-3 (XXI)

Durch Grignardieren von 20,0 g 1-Diäthylamino-5-methylhexanon-3 (XXVI c) in Benzol bei -18° mit 0,5 Mol Phenylmagnesiumbromid wird durch die übliche Aufarbeitung das Hydrochlorid der Carbinolbase (XXI) in guter Ausbeute gewonnen. Die Substanz schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Wasser bei 195°.

$C_{17}H_{30}NOCl$: Ber.: N 4,66 Cl 11,82
Gef.: N 4,85 Cl 11,22

Salzsaures Salz des 1-(N-Pyrrolidino)-3-phenyl-5-methylhexanol-3 (XXII)

Unter Verwendung der entsprechenden Pyrrolidin-Ketobase (XXVI b) kann die Verbindung in relativ guter Ausbeute erhalten werden. Das Hydrochlorid schmilzt nach dem Umlösen aus Isopropanol bei 178°; ein aus Alkohol erhältliches Pikrat schmilzt bei 144°.

C₁₇H₂₈NOCl : Ber.: C 68,60 H 9,48 N 4,71
Gef.: C 68,56 H 9,12 N 4,94

N-Oxyd des 1-(N-Piperidino)-3-phenyl-4-methylhexanol-3 (XXIII)

5,0 g der Base (XV) werden in 15 ml Athanol gelöst und mit 7,5 ml 30 %iger Wasserstoffperoxydlösung versetzt. Durch leichtes Erwärmen auf dem Wasserbad vollzieht sich die Oxydation in etwa 4-5 Stunden. Das Ende der Reaktion kann daran erkannt werden, daß eine Probe des Reaktionsansatzes beim Verdünnen mit Wasser klar bleibt. Nach Entfernen des überschüssigen Wasserstoffperoxyds durch katalytische Mengen Braunstein wird die filtrierte Lösung im Vakuum eingeeengt. Nach Zusatz von wenig Aceton wird mit konzentrierter Salzsäure ohne Kühlung neutralisiert, sodaß beim langsamen Abkühlen das salzsaure Salz in feinen, seidig verfilzten weißen Nadeln ausfällt. Die Ausbeute ist nahezu quantitativ. Die erhaltene Substanz schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Athanol bei 174-175° (Z).

C₁₈H₃₀NO₂Cl : Ber.: C 66,00 H 9,16 N 4,28
Gef.: C 65,97 H 8,85 N 4,28

N-Oxyd des 1-(N-Piperidino)-3-phenyl-5-methylhexanol-3 (XXIV)

9,5 g der Base (XX) werden in 20 ml Athanol gelöst und, wie oben beschrieben, mit 15 ml 30 %igem Wasserstoffperoxyd behandelt. Nach dem Einengen im Vakuum scheidet sich das freie N-Oxyd in feinen Nadelchen ab, welche nach dem Umkristallisieren aus Wasser sehr unscharf bei etwa 80° schmelzen.

Zur Darstellung des Hydrochlorids versetzt man eine Lösung des N-Oxyds in Aceton mit der berechneten Menge konzentrierter Salzsäure. Das in Wasser relativ schwer lösliche Hydrochlorid kristallisiert in guter Ausbeute in Form von feinen, seidig verfilzten Nadelchen aus. Der Schmelzpunkt liegt bei $158^{\circ}(2)$, wenn die Substanz bei 130° in das Bad eingebracht wird. Zweckmäßig kristallisiert man aus Alkohol um.

$C_{18}H_{30}NO_2Cl$: Ber.: C 66,00 H 9,16 N 4,28 Cl 10,82
Gef.: C 65,95 H 9,50 N 4,53 Cl 10,88

Salzsaures Salz des 1-(N-Piperidino)-5-methylhexanon-3 (XXVIa)

50,0 g Methylisobutylketon werden mit 60,0 g Piperidinhydrochlorid und 17,5 g Paraform unter Zusatz von 20 ml Isopropanol zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten scheidet sich das salzsaure Salz der Keto-Base in glänzenden, weißen Blättchen ab, die nach dem Umlösen aus Isopropanol/Aceton (1:1) bei $170-171^{\circ}$ schmelzen. Die freie Base siedet unter 15 mm bei 108° . Die Ausbeute beträgt 68 %.

$C_{12}H_{24}NOCl$: Ber.: C 61,75 H 10,34 N 6,00
Gef.: C 61,35 H 10,10 N 5,86

1-(N-Pyrrolidino)-5-methylhexanon-3 (XXVI b)

Die Darstellung dieser Verbindung erfolgte in gleicher Weise wie vorstehend beschrieben unter Verwendung von 53,0 g Pyrrolidin-Hydrochlorid. Da das salzsaure Salz der Base (XXVI b) keine Neigung zur Kristallisation zeigt, wurde obige Verbindung über die freie Base aufgearbeitet. Sie siedet bei 108° bei 20 mm Druck. Aus Alkohol kann ein Pikrat erhalten werden, welches bei 98° schmilzt:

$C_{17}H_{24}N_4O_8$: Ber.: C 49,50 H 5,86 N 13,58
Gef.: C 49,76 H 5,66 N 13,38

1-Diäthylamino-5-methylhexanon-3 (XXVI c)

Unter Einsatz von 22,0 g salzsaurem Diäthylamin in der Mannich-Reaktion des Methylisobutylketons wurde in einer Ausbeute von 60 % d.Th. die freie Base als gelbliches Öl erhalten. Beim Rektifizieren geht sie unter 15 mm bei 108° über. Ein Hydrochlorid konnte zwar erhalten werden, war jedoch wegen seiner großen Hygroskopizität zur Analyse nicht geeignet. Die Base wurde deshalb als gut kristallisierendes Phenylierungsprodukt 1-Diäthylamino-3-phenyl-5-methylhexanol-3 (XXI) charakterisiert.

3-Piperidinomethyl-5-methylhexanon-2 (XXVII)

Nur in schlechter Ausbeute wurde die Mannich-Base (XXVII) durch Kochen von 9,0 g Methylisoamylketon, 9,5 g Piperidin-Hydrochlorid, 2,8 g Paraform und 3 ml Isopropanol erhalten. Die freie Base siedet im Vakuum bei 145° unter 15 mm Druck und liefert ein Hydrogenoxalat vom Schmelzpunkt 110°.

$C_{15}H_{27}NO_4$: Ber.: (COOH) 15,78 Gef.: (COOH) 16,11
(acidim. titriert)

Salzsaures Salz des 3-Piperidinomethyl-pentanon-2 (XXVIII)

Durch einstündiges Kochen unter Rückfluß erhält man das salzsaure Salz aus 9,4 g Pentanon-2, 3,5 g Paraform und 12,15 g Piperidin-Hydrochlorid in 4 ml Isopropanol. Aus Äthanol/Aceton (1:5) umgelöst schmilzt es bei 156°. Die Ausbeute beträgt 77 % .

$C_{11}H_{22}NOCl$: Ber.: C 60,10 H 10,08 N 6,41
Gef.: C 60,41 H 10,28 N 6,68

Die Substanz wurde von C.MANNICH und M.BAUROTH bereits auf anderem Wege erhalten (Lit. 21).

Salzsaures Salz des 3-Morpholinomethyl-pentanon-2 (XXIX)

Die hygroskopische Verbindung kann in der oben beschriebenen Weise leicht gewonnen werden. Sie fällt in einer Ausbeute von 50 % an. Aus Äthanol umkristallisiert schmilzt das Hydrochlorid bei 127° .

$C_{10}H_{20}NO_2Cl$: Ber.: N 6,36 Gef. N 6,39

3-Pyrrolidinomethyl-pentanon-2 (XXX)

Die aus 56 ml Pentanon-2, 60,0 g salzsaurem Pyrrolidin, 12,15 g Paraform und 50 ml Äthanol als Lösungsmittel zu erhaltende Base siedet bei 100° /11 mm. Sie riecht fruchtartig und wird in etwa 70 %iger Ausbeute erhalten. Das sehr hygroskopische Hydrochlorid ist zu einer Analyse ungeeignet, die Base wurde daher über das Grignardierungsprodukt mit Phenylmagnesiumbromid (XVIII) charakterisiert.

Salzsaures Salz des 3-Piperidinomethyl-heptanon-2 (XXXI)

Kocht man 11,4 g n-Heptanon-2 mit 12,15 g salzsaurem Piperidin und 3,5 g Paraform in 4 ml Isopropanol eine halbe Stunde lang, so kristallisiert nach dem Erkalten das salzsaure Salz der Base (XXXI) in Nadelchen aus. Durch Umkristallisieren aus Aceton läßt es sich leicht reinigen und zeigt dann einen Schmelzpunkt von 153° .

$C_{13}H_{26}NOCl$: Ber.: Cl 14,31 Gef.: Cl 14,78

V.) ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit hatte die Erforschung der orientierenden Faktoren in der Mannich-Reaktion aliphatischer Methylketone zum Ziel. Insbesondere ist das unterschiedliche Verhalten geradkettiger gegenüber verzweigten Ketonen untersucht worden. Außerdem wurde das chemische Verhalten der dabei gewonnenen Mannich-Basen studiert.

Ergebnisse:

- 1) Primär sind als orientierende Kräfte in der Aminomethylierung aliphatischer Ketone der +I -Effekt der verschiedenen Alkylsubstituenten und die Stabilisierung der enolischen Doppelbindung der eingesetzten Ketone durch Hyperkonjugation anzusehen. Sie sind für die Aminomethylierung der Methylengruppe geradkettiger Methylketone verantwortlich.
- 2) Sterische Einflüsse zusätzlicher Alkylsubstituenten in α - und β -Stellung zur Carbonylgruppe verhindern eine Kondensation an der Methylengruppe und führen zu einer Ausweichreaktion, nämlich zur Aminomethylierung der Methylgruppe. Eine Verzweigung in γ -Stellung zur Carbonylgruppe wirkt sterisch nicht mehr behindernd.
- 3) Keto-Mannich-Basen geben mit Formaldehyd eine bisher nicht beobachtete Kondensation, welche unter Wasserabspaltung zu basisch substituierten Vinylketonen führt.
- 4) Die Umsetzung der gewonnenen Mannich-Basen mit Phenylmagnesiumbromid führt zu tertiären Aminocarbinolen, welche pharmakologisch wertvolle Eigenschaften erwarten lassen.

VI.) LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Alexander E.R., E.J. Underhill, J. Am. Chem.Soc. 71, 4014(1949).
- 2) Avison, A.W.D. u. A.L.Morrison, J.Chem.Soc.(London), 1950, 1474.
- 2a) Baker, J.W., Elektronentheorie der organischen Chemie, deutsche Übersetzung von K.H.Schündehütte, Georg Thieme Verlag, 1960.
- 3) Beckett A.H., A.F.Casy, N.J.Harper und P.M.Phillips, J.Pharmacy and Pharmacology 8, 860 (1956).
- 4) Blicke F.F. in Organic Reactions, Bd.1, 303 (1949).
- 5) Bruson H.A. und G.B.Butler, J.Am.Chem.Soc. 68, 10 (1946).
- 6) Cardwell H.M.E., J.Chem.Soc.(London) 1950, 1056.
- 7) Cardwell H.M.E. und A.E.H.Kilner, J.Chem.Soc.(London), 1951, 2430.
- 8) Denton J.J., H.P.Schedl, W.B.Neier und V.A.Lawson, J.Am.Chem.Soc. 71, 1055(1949).
- 9) Denton J.J. und V.A.Lawson, J.Am.Chem.Soc. 72, 3279(1950).
- 10) Downes A.M., N.S.Gill und F.Lions, J.Am.Chem.Soc. 72, 3464 (1950).
- 11) Gill N.S., K.B.James, F.Lions und K.T.Potts, J.Am.Chem.Soc. 74, 4923 (1952).
- 12) Harradence R.H. und F.Lions, J.Proc.Roy.Soc.New South Wales, 72, 233 (1939).
- 13) Hellmann H. und G.Opitz, Ber.dtsch.chem.Ges. 89, 81(1956).

- 14) Huebner C.F. und H.A.Troxell, J.Org.Chem. 18, 736 (1953)
- 15) Hudson B.E. und C.R.Hauser, J.Am.Chem.Soc. 63, 3163, (1941)
- 16) Jaquier R. und S. Boyer, Bull.Soc.Chim.France [5], 23, 1653 (1956)
- 17) Johnson H.G., J.Am.Chem.Soc. 68, 14 (1946)
- 18) Katz L. und L.S.Karger, J.Am.Chem.Soc. 74, 4085 (1952)
- 19) Liebermann S.V. und E.C.Wagner, J.Org.Chem. 14, 1001 (1949)
- 20) Mannich C., Apoth.Ztg. 27, 535 (1912)
- 21) Mannich C. und M.Bauroth, Ber.dtsch.chem.Ges. 57, 1108 (1924)
- 22) Mannich C. und W.Hof, Arch.Pharmaz. Ber.dtsch.pharmaz. Ges. 265, 589 (1927)
- 23) Mannich C. und B.Reichert, Arch.Pharmaz. Ber.dtsch. pharmaz.Ges. 271, 116 (1933)
- 24) Matt J. und E.P.Gunther, J.Am.Chem.Soc. 77, 3655 (1955)
- 25) Mosher W.A. und E.O.Langerak, J.Am.Chem.Soc. 71, 287 (1949)
- 26) Patente: U.S.Pat. 2 680 115, Brit.Zus.Pat. 676 124
- 27) Profft E., Chem.Techn. 3, 210 (1951), ibid. 4, 241 (1952), ibid. 5, 13 (1953)
- 28) Reichert B., Die Mannich-Reaktion, Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-Göttingen, 1959
- 29) Schröter R. in Methoden der organischen Chemie, Houben-Weyl, Band 11/I, S.731 ff. Gg.Thieme-Verlag Stuttgart, 1957

- 30) Schultz E.M. und J.B.Bicking, J.Am.Chem.Soc. 75,
1128 (1953).
- 31) Senkus M., J.Am.Chem.Soc. 68, 10 (1946), ibid.
72, 2069 (1950).
- 32) Snyder H.R. und J.H.Brewster, J.Am.Chem.Soc. 71,
1061 (1949)
- 33) Turner E.E., J.Chem.Soc.(London) 1934, 869.
- 34) Wilson W. und Zu Yoong Kyi, J.Chem.Soc.(London),
1952, 1321.
- 35) Zief M. und J.P.Mason, J.Org.Chem. 8, 1 (1943).

Lebenslauf

Ich wurde am 16. September 1934 als Sohn des Bankfilialleiters Oskar Partenheimer und seiner Ehefrau Bertha, geb. Wanschura, in Königinhof an der Elbe (Sudetenland) geboren. Vom September 1944 bis Mai 1945 besuchte ich die Oberrealschule in Aussig an der Elbe. Am 21. Juni 1945 wurden wir aus unserer Heimat vertrieben. In den nun folgenden 10 Monaten, welche uns eine Irrfahrt durch ganz Deutschland brachten, besuchte ich zwei Monate lang die 6.Klasse Volksschule in Gerbstedt, Kreis Halle/Saale. Nachdem mein Vater im April 1946 in Dietmannsried, Kreis Kempten, wieder eine Anstellung gefunden hatte, besuchte ich die 2. mit 9. Klasse der Oberrealschule in Kempten/Allgäu, wo ich 1952 meine Reifeprüfung ablegte.

Vom 1.Oktober 1952 bis 30. September 1954 war ich als Praktikant in Kempten in der Kronen-Apotheke tätig. Nach der am 22. September 1954 in Augsburg abgelegten pharmazeutischen Vorprüfung begann ich im Wintersemester 1954 an der Universität Tübingen das Pharmazie-Studium. Im Wintersemester 1955 wechselte ich die Universität und ging nach München, wo ich am 20. Mai 1958 die pharmazeutische Prüfung ablegte. Anschließend begann ich auf Anregung von Herrn Prof.Dr.B.Reichert die vorliegende Arbeit. Im Januar 1959 wurde ich als Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München angestellt.

